

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/053417 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/22,  
31/135

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/04488

(22) Date de dépôt international :  
20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/16704 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : EL-  
LIPSE PHARMACEUTICALS [FR/FR]; Unitec 1, 4, al-  
lée du Doyen Brus, F-33600 Pessac (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LACAZE-  
SAINT-JEAN, Catherine [FR/FR]; 13, rue du Colonel  
Bordes, F-33510 Andernos (FR). CUART, Sylvie [FR/FR];  
20, rue Neuve, F-33600 Pessac (FR). TERRASSIN, Lau-  
rent [FR/FR]; Résidence le Parc, Apt. 1, 200, avenue de  
Tivoli, F-33110 Le Bouscat (FR).

(74) Mandataire : POUCHUCQ, Bernard; Aquinov, 12, rue  
Condorcet, F-33150 Cenon (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour la désignation suivante US
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US seulement

Publiée :

- sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR MAKING A TABLET COMPRISING A MORPHINE TYPE ANALGESIC AND RESULTING TABLET

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION D'UN COMPRIME INCLUANT UN ANALGESIQUE DE TYPE MORPHINIQUE ET COMPRIME OBTENU

(57) Abstract: The invention concerns a method for making a tablet comprising at least a morphine derivative type analgesic, for fighting against secondary effects of said analgesic on the intestinal mucosa. Said method is characterized in that it consists in combining said analgesic with a low density excipient and in directly compressing the mixture so as to obtain a floating homogeneous tablet with prolonged gastric residence time. The invention also concerns the resulting tablet.

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est un procédé de fabrication d'un comprimé incluant au moins un analgésique du type dérivé morphinique, permettant de lutter contre les effets secondaires dudit analgésique sur la muqueuse intestinale, caractérisé en ce que l'on associe ledit analgésique à un excipient de faible densité et on comprime directement le mélange en sorte d'obtenir un comprimé homogène flottant à résidence gastrique prolongée. L'invention couvre aussi le comprimé obtenu.



WO 03/053417 A2

## PROCEDE DE FABRICATION D'UN COMPRIME INCLUANT UN ANALGESIQUE DE TYPE MORPHINIQUE ET COMPRIME OBTENU

La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique de type morphinique ainsi que le comprimé obtenu.

Les dérivés morphiniques sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. L'effet analgésique est obtenu grâce à une  
5 activité sur les récepteurs morphiniques, de préférence les récepteurs mu, associée à une activité inhibitrice sur la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Parmi les dérivés morphiniques, on peut citer entre autres la morphine, la codéine, la péthidine, le dextropropoxyphène, la méthadone, le néfopam. Parmi les dérivés morphiniques oralement actifs, on  
10 connaît plus particulièrement le (t)-trans-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-métoxyphényl) cyclohexanol commercialisé sous la dénomination tramadol. On peut aussi utiliser un des sels pharmaceutiquement acceptables et actifs comme le chlorhydrate de tramadol.

L'intérêt de cette molécule est de l'utiliser en thérapeutique sous une forme  
15 galénique dite à libération prolongée. Ceci permet de réduire le nombre de prises, d'obtenir un effet continu et sensiblement proportionnel au temps au

lieu d'une libération immédiate ou au mieux sur une plage de temps très courte.

Cette libération prolongée permet aussi de limiter les effets secondaires en supprimant les principaux pics de doses engendrés par des libérations rapides, permettant ainsi de limiter les effets secondaires que peuvent provoquer des  
5 dépassements temporaires de doses admissibles.

Il est un effet secondaire de ce type d'antalgique qui n'est actuellement pas traité, c'est celui du ralentissement du transit intestinal engendré par la prise de tramadol, notamment.

10 En effet, ce principe actif agit sur les récepteurs morphiniques et on sait qu'ils sont localisés au niveau central et responsables de la régulation de la perception de la douleur et aussi au niveau de la muqueuse intestinale.

De ce fait, lorsque ces récepteurs sont en contact avec ces dérivés de la morphine, ils provoquent des constipations sévères qui constituent un des  
15 effets secondaires très perturbateurs.

La présente invention propose un procédé de fabrication d'un comprimé contenant un analgésique, plus particulièrement un dérivé morphinique tel que le tramadol qui limite cet effet secondaire sur le transit intestinal sans nuire à l'efficacité et à la diffusion du principe actif.

20 L'invention couvre aussi le comprimé obtenu.

On connaît des formulations de comprimés notamment à travers le brevet américain N°6 149 940 qui décrit un comprimé avec une formulation à libération contrôlée.

Dans ce brevet, l'enseignement divulgué consiste à proposer un comprimé avec  
25 plusieurs couches. La première couche est constituée d'un composé de polymères hydrophiles qui gonflent au contact de fluides biologiques aqueux. La seconde couche est juxtaposée et comprend des adjuvants permettant une

compressibilité adaptée pour relâcher du chlorhydrate d'alfuzosine sur une période de temps déterminée.

La cinétique de gonflement reste longue et l'augmentation de volume est atteinte après plusieurs heures. Or la rétention est basée sur le fait que le  
5 gonflement doit entraîner sensiblement une triplement de la taille et subir une rétention mécanique au niveau du pylore.

Un tel agencement nécessite la superposition d'au moins deux couches, ce qui est particulièrement délicat à fabriquer. De plus, il s'agit d'une rétention mécanique or le pylore a des dimensions et des rythmes de contraction qui  
10 peuvent varier de façon suffisante d'un individu à l'autre pour ne pas permettre de déterminer de façon satisfaisante un temps de séjour précis dans l'estomac.

Enfin, dans le cas de l'alfuzosine, la dose de principe actif est de l'ordre de 10 mg alors que dans le cas du tramadol, les doses sont élevées de l'ordre de  
15 25 à 500 mg.

On connaît également dans l'art antérieur, la demande de brevet français N° 2 784 583, qui décrit un comprimé multicouches du même type que précédemment auquel il est adjoint un couple effervescent.

On obtient ainsi la résidence gastrique grâce à la combinaison d'un couple  
20 effervescent qui agit immédiatement et d'un polymère hydrophile gonflant qui provoque une augmentation de volume qui est plus longue et qui intervient à la fin ou immédiatement après l'action première du couple effervescent.

Quant aux difficultés de production industrielle, elles sont amplifiées puisqu'il faut travailler en humidité contrôlée, ce qui engendre des coûts plus élevés.

25 Enfin, le couple effervescent contient du sodium dont l'apport est banni de certains régimes hyposodés.

L'invention est maintenant décrite en détail et des figures regroupent notamment sous forme de tableaux les résultats obtenus.

- la figure 1 représente le tableau récapitulatif des compositions à pourcentage d'excipient variable,
- 5 - la figure 2 représente les courbes de dissolution pour les formulations des compositions du tableau de la figure 1,
- la figure 3 représente un tableau avec une composition constante et des duretés différentes, et
- la figure 4 représente les courbes de dissolution de la composition du  
10 tableau de la figure 3 pour les différentes duretés.

Compte tenu du fait que la muqueuse intestinale est perturbée lors du contact avec les dérivés de la morphine, le but du procédé consiste à réaliser une forme à résidence gastrique qui maintient le tramadol dans la partie haute du tube digestif.

- 15 La libération et l'absorption du principe actif s'effectueront principalement dans cette partie haute, en limitant l'atonie des muscles intestinaux responsables de la constipation.

Le fait de retenir en partie haute le comprimé peut permettre d'envisager une libération du principe actif de façon immédiate ou avec un effet prolongé  
20 comme cela est préférable ainsi qu'indiqué ci-avant, puisqu'il n'y a pas de perturbation de l'assimilation.

Le procédé selon la présente invention consiste à réaliser un comprimé monolithique, homogène, qui utilise des excipients de faible densité afin de procurer au comprimé une flottabilité immédiate, ces mêmes excipients  
25 permettant une libération contrôlée du principe actif associé, en l'occurrence du tramadol ou ses sels, dosés entre 25 et 200 mg par comprimé.

Les excipients sont choisis parmi les dérivés de l'hydroxypropylméthylcellulose, plus particulièrement celle ayant une masse moléculaire comprise entre 1000 et 4 000 000. La proportion de cet excipient est comprise entre 30 et 99% en poids du comprimé fini.

- 5 On peut aussi utiliser des dérivés de l'acétate de polyvinyl et de la povidone connus sous la dénomination commerciale de Kollidon SR, toujours dans les mêmes proportions.

Pour la fabrication de la poudre devant être comprimée et du comprimé, on utilise une voie de granulation par voie sèche ou humide ou une compression  
10 directe qui est le meilleur mode de réalisation.

Le principe actif et les excipients utilisés sont de préférence mais non nécessairement tamisés avant de procéder aux mélanges. La granulométrie du principe actif est comprise entre 10 et 500  $\mu\text{m}$  et préférentiellement voisine de 150  $\mu\text{m}$ .

- 15 L'hydroxypropylméthylcellulose, dont la dénomination commerciale est Métolose ou Méthocel, est disponible avec une viscosité apparente allant de 4 à 100000. Dans le mode préférentiel de réalisation du procédé, on utilise le grade 4000 centipoises.

Le Kollidon SR est constitué en majorité d'acétate de polyvinyl et de  
20 povidone, sa granulométrie est voisine de 100  $\mu\text{m}$  et sa densité apparente varie de 0,3 g/ml à 0,45 g/ml. Le lactose est utilisé pour ses propriétés de diluant, on utilisera préférentiellement un grade compressible de lactose avec une granulométrie inférieure à 200  $\mu\text{m}$ .

Les excipients et principe actif sont mélangés, préférentiellement par  
25 retournement après tamisage de chaque constituant. Les temps de mélange sont ajustés en fonction de la quantité de produit à mélanger et du volume apparent.

Le format du comprimé peut être indifféremment rond ou oblong. Le diamètre doit être suffisamment important pour obtenir après gonflement une rétention mécanique au niveau du pylore (diamètre préférentiellement supérieur ou égal à 10 mm). La force de compression est ajustée de manière à  
5 obtenir une dureté comprise entre 40 et 160 Newtons, et préférentiellement voisine de 80 Newtons afin d'obtenir une flottaison immédiate et une friabilité inférieure à 1%. La masse du comprimé est préférentiellement voisine de 400 mg.

Les presses alternatives ou rotatives peuvent être utilisées.

- 10 On évite ainsi toute association de couches multiples avec les problèmes que cela engendre.

Il est ensuite possible de travailler le procédé avec plus de précision pour moduler la cinétique de libération.

- Tout d'abord, la proportion de principe actif et de l'excipient de faible  
15 densité est importante puisque plus le rapport principe actif / excipient est petit et plus la flottabilité est importante et plus la cinétique de libération est lente.

- L'introduction d'au moins un agent désintégrant conduit à une libération accélérée du principe actif. On peut citer pour de tels agents, la  
20 polyvinylpyrrolidone réticulée, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose réticulée, l'hydroxypropylméthylcellulose, ou encore les argiles.

Pour une dureté équivalente, plus la viscosité de l'agent désintégrant est importante et plus la cinétique de libération est lente.

- 25 La force de compression peut avoir une incidence sur la cinétique de libération du principe actif puisque la densité varie mais cela diminue aussi la flottabilité.

Dans le cas d'une utilisation de "Kollidon SR", l'augmentation de la force de compression ne modifie pas sa cinétique de libération ce qui en fait le meilleur mode de réalisation.

Il est aussi possible d'adjoindre au moins un agent retard qui ralentit la cinétique de libération, ces agents étant directement associés au principe actif. On peut citer la polyvinylpyrrolidone, la gélatine, l'éthylcellulose, les dérivés des polyméthylmétacrylates et leurs dispersions aqueuses ainsi que l'acide alginique et ses sels.

Au moins un diluant hydrophile peut être ajouté simultanément aux excipients en phase externe comme le mannitol, le lactose, l'amidon, le sorbitol, le xylitol, la cellulose microcristalline, les carbonates, les hydrogénocarbonates solubles et insolubles. Ces diluants ont la propriété d'accélérer la libération du principe actif.

A l'inverse, des diluants liposolubles peuvent au contraire ralentir la libération du principe actif. Au moins un de ces diluants peut être choisi parmi les palmitates, l'huile de ricin hydrogénée ou les monostéarates de glycérol. Par leur densité, il améliore la flottabilité et renforce la résidence gastrique.

D'autres agents peuvent être utiles pour la fabrication et comprennent des lubrifiants comme le talc, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les dérivés du polyéthylène glycol, le béhénate de glycérol ainsi que les agents d'écoulement comme la silice colloïdale.

Des essais ont été conduits en faisant varier la composition d'excipient pour une même dose de principe actif en complétant avec un diluant hydrophile dont on fait varier inversement proportionnelle la quantité par rapport à l'excipient.

La dureté du comprimé obtenu reste identique.



On peut constater les incidences de ces paramètres sur la cinétique de dissolution.

Sur la figure 1, on a récapitulé les formulations avec comme excipient l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), une dureté constante et sur la figure 5 2 la courbe de dissolution obtenue. On constate que dans tous les cas, la flottaison est immédiate et que le pourcentage d'excipient permet d'agir sur le profil de dissolution. Il y a de plus une libération retardée.

Sur la figure 3, on a récapitulé les formulations avec comme excipient le Kollidon SR, dont on garde constante la composition ainsi que celle du principe 10 actif en ne faisant varier que la force de compression.

La figure 4 montre la courbe de dissolution correspondante.

La libération est retardée mais avec le Kollidon SR, la force de compression ne modifie que très peu le profil de libération du principe actif. Il y a une indépendance de la dureté du comprimé lorsque l'on utilise le Kollidon SR.

15 Quelques exemples de réalisation sont indiqués ci-après :

#### *Exemple 1*

On mélange par retournement un sel de tramadol à la dose de 100 mg/comprimé et un dérivé de l'hydroxypropylméthylcellulose (commercialisée sous la dénomination Methocel 90SH) à 300 mg par comprimé par compression 20 directe avec une force de compression suffisante pour obtenir une dureté voisine de 80 Newtons. On obtient un comprimé dur d'un poids total de 400 mg. Un tel comprimé flotte immédiatement.

Un autre essai avec un dérivé de l'HPMC de moindre viscosité Methocel 60SH confère au comprimé une flottaison immédiate.

*Exemple 2*

On mélange par retournement un sel de tramadol à la dose de 100 mg/comprimé et un mélange d'un excipient et d'un adjuvant. Ce mélange comprend un dérivé de l'hydroxypropylméthylcellulose (commercialisée sous la  
5 dénomination Methocel 90SH) à 150 mg par comprimé et du lactose à 150 mg par comprimé.

Après simple mélange, l'ensemble est comprimé par compression directe pour obtenir un comprimé de 400 mg dont la dureté est voisine de 80 N. Cette forme est à flottaison immédiate.

10

*Exemple 3*

On mélange par retournement du sel de tramadol à la dose de 100 mg/comprimé et un mélange de 210 mg d'HPMC (Methocel 90SH) et de 90 mg d'acide alginique. On comprime par compression directe ce mélange en sorte  
15 d'obtenir un comprimé de 400 mg.

La flottaison est immédiate.

Un autre essai avec une inversion des proportions conduit également à un comprimé à flottaison immédiate.

20 *Exemple 4*

On granule un mélange de tramadol avec une solution aqueuse à 10% de polyvinylpyrrolidone K 90. Ce mélange granulé de principe actif est passé au tamis de 0,8 mm.

Le granulé dont on ajuste la masse de manière à obtenir une dose d'actif de  
25 100 mg est alors mélangé avec un dérivé de l'hydroxypropylméthylcellulose tel que décrit dans l'exemple 1 pour obtenir un comprimé de masse finale 400 mg. La flottaison est également immédiate.

REVENDICATIONS

---

1. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant au moins un analgésique du type dérivé morphinique, permettant de lutter contre les effets secondaires dudit analgésique sur la muqueuse intestinale, caractérisé en ce que l'on associe ledit analgésique à un excipient de faible densité et on comprime  
5 directement le mélange en sorte d'obtenir un comprimé homogène flottant à résidence gastrique prolongée.
2. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le dérivé morphinique parmi la codéine et/ou la péthidine et/ou le dextropropoxyphène et/ou la méthadone  
10 et/ou le néfopam et/ou le tramadol.
3. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on associe comme excipient des dérivés de l'hydroxypropylméthylcellulose de masse moléculaire comprise entre 1000 et 4 000 000 dans des proportions comprises entre 30 et 99% du  
15 poids total du comprimé.
4. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on associe comme excipient un mélange à base de dérivés d'acétate de polyvinyl et de la povidone dans des proportions comprises entre 30 et 99% du poids total du comprimé.
- 20 5. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ledit analgésique est le (t)-trans-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-métoxyphényl)cyclohexanol ou un de ses sels.

6. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon la revendication 4, caractérisé en ce que le (t)-trans-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-métoxyphényl)cyclohexanol est dosé entre 25 et 200 mg par comprimé.

7. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une  
5 quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on associe au comprimé un agent désintégrant choisi parmi la polyvinylpyrrolidone réticulée, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose réticulée, l'hydroxypropylméthylcellulose, ou encore les argiles afin de provoquer une libération accélérée du principe actif.

10 8. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on introduit dans le comprimé de l'hydroxypropylméthylcellulose avec une plus forte viscosité afin de provoquer un ralentissement de la libération du principe actif.

15 9. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajoute au comprimé au moins un agent retard, directement associé au principe actif, choisi parmi la polyvinylpyrrolidone, la gélatine, l'éthylcellulose, les dérivés des polyméthylmétacrylates et leurs dispersions aqueuses ainsi que l'acide  
20 alginique et ses sels, afin de provoquer un ralentissement de la libération du principe actif.

10. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajoute au comprimé au moins un diluant hydrophile choisi parmi le mannitol, le lactose,  
25 l'amidon, le sorbitol, le xylitol, la cellulose microcristalline, les carbonates, les hydrogénocarbonates solubles et insolubles afin de provoquer une libération accélérée du principe actif.

11. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajoute au comprimé au moins un diluant liposoluble choisi parmi les palmitates, l'huile de ricin hydrogénée ou les monostéarates de glycérol afin de provoquer un
- 5 ralentissement de la libération du principe actif.
12. Procédé de fabrication d'un comprimé incluant un analgésique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on ajoute au comprimé au moins un agent de fabrication choisi parmi le talc, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le monostéarate de glycérol, les dérivés du
- 10 polyéthylène glycol, le béhénate de glycérol ou la silice colloïdale.
13. Comprimé incluant un analgésique obtenu par la mise en œuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.